Digoxin

Digoxine

Elecsys® 1010/2010/MODULAR ANALYTICS E170

11820796 **100 tests**

Français – 2001-07 – 183220400105 03

Domaine d'utilisation
Test immunologique pour la détermination quantitative *in vitro* de la digoxine dans le sérum et le plasma humains. Les résultats de ce test sont utilisés pour le diagnostic et le traitement de doses excessives de digoxine, ainsi que pour la surveillance des concentrations de digoxine afin d'assurer une thérapie adéquate.
Ce test par électrochimiluminescence "ECLIA" est adapté aux dosages immunologiques sur les analyseurs Elecsys 1010/2010 et MODULAR ANALYTICS E170 (module Elecsys) de Roche.

Tous les appareils ne sont pas disponibles dans tous les pays

Généralités*
La digoxine est couramment prescrite pour le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive et de divers troubles du rythme cardiaque. Un traitement à la digoxine améliore la force de contraction myocardique et permet d'augmenter le débit cardiaque, de diminuer les dimensions du cœur, de réduire la pression veineuse et le volume sanguin. Elle permet également de stabiliser et de ralentir la fréquence du pouls ventriculaire.[1]
Bien que la disponibilité de la digoxine cristalline ait permis de normaliser le dosage de médicaments, son administration thérapeutique conduit accidentellement, mais fréquemment, à la toxicité. Il est important de noter que les symptômes de toxicité de la digoxine sont souvent semblables aux arythmies cardiaques pour lesquelles le médicament a été prescrit initialement. Des taux sériques et plasmatiques de digoxine situés entre 0,9 et 2,0 ng/ml sont habituellement considérés comme thérapeutiques.[4] Les symptômes de toxicité chez l'être humain n'apparaissent généralement qu'à des taux supérieurs à 2,0 ng/ml ; néanmoins, la digoxine peut être toxique chez certains patients dès 1,4 ng/ml.[2]
La toxicité de la digoxine peut correspondre à plusieurs facteurs :
a) le médicament présente un indice thérapeutique faible (c'est-à-dire que la différence entre les niveaux tissulaires thérapeutiques et toxiques est minime) ; b) les réactions à la digoxine varient selon les individus; c) l'absorption de différentes formes de comprimés de digoxine peut varier du simple au double.[5,6] d) la sensibilité à la toxicité digitalique augmente apparemment avec l'âge.
Combiné à d'autres données cliniques, le suivi des taux sériques ou plasmatiques de digoxine peut fournir au médecin des informations précieuses qui lui permettront d'ajuster la posologie et d'obtenir des résultats thérapeutiques optimaux tout en évitant à la fois le risque de doses sous-thérapeutiques et de doses toxiques nocives.[7]
Le test Digoxin Elecsys fait appel au principe de compétition en utilisant un anticorps monoclonal spécifique de la digoxine. La digoxine contenue dans l'échantillon entre en compétition avec la digoxine exogène biotinylée pour les sites de liaison de l'anticorps marqué au ruthénium**.

** $Ru(bpy)_3^{2+}$: Tris(2,2'-bipyridyl)-ruthénium(II)

Principe*
Principe de compétition. Durée totale du cycle analytique : 18 minutes.
- 1ère incubation : une prise d'essai de 10 µl est incubée avec un anticorps anti-digoxine spécifique marqué au ruthénium. Il se forme des immun-complexes en relation avec la concentration en digoxine contenue dans l'échantillon.
- 2e incubation : la digoxine biotinylée est ajoutée dans la cuvette réactionnelle avec les microparticules tapissées de streptavidine et vient se fixer sur les sites encore disponibles de l'anticorps marqué au ruthénium. Il se forme un complexe anticorps-haptène. Les complexes immunologiques sont fixés à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.
- Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.
- Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Une courbe de référence est mémorisée dans le code barre du réactif et est réajustée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration en deux points.

Réactifs - Contenu du coffret et concentrations
Coffret Digoxin Elecsys, Réf. 11820796, 100 tests
M Microparticules tapissées de streptavidine, 1 flacon contenant 6,5 ml (bouchon transparent) : microparticules tapissées de streptavidine 0,72 mg/ml, capacité de liaison: 470 ng de biotine/mg de microparticules; conservateur.
R1 Anticorps anti-digoxine~$Ru(bpy)_3^{2+}$ (bouchon gris), 1 flacon contenant 10 ml : anticorps anti-digoxine monoclonaux de souris marqués au ruthénium 15 µg/l ; anticorps anti-digoxine monoclonaux de souris 5 mg/l, pH 7,0 ; conservateur.
R2 Peptide~digoxine~biotine (bouchon noir), 1 flacon contenant 10 ml : conjugué digoxigénine-biotine 1,06 ng/ml ; biotine 15 µg/l, pH 7,0 ; conservateur.

Précautions d'emploi et mises en garde
Pour diagnostic *in vitro*.
Observer les précautions habituelles de manipulation en laboratoire.
L'élimination de tous les déchets doit être effectuée conformément aux dispositions légales.

Préparation des réactifs*
Les réactifs contenus dans le coffret sont prêts à l'emploi et ne peuvent être utilisés séparément. Toutes les informations nécessaires au déroulement du test sont mémorisées sur les codes barres des flacons réactifs et sont saisies automatiquement par l'appareil.

Conservation et stabilité*
Ranger le coffret Digoxin Elecsys entre 2 et 8°C **en position verticale** de manière à ce que toutes les microparticules soient rassemblées lors de l'homogénéisation qui précède l'analyse.
Stabilité :
Avant ouverture, entre 2 et 8°C : jusqu'à la date de péremption indiquée
Après ouverture, entre 2 et 8°C : 12 semaines
Sur E170 et Elecsys 2010 : 8 semaines
Elecsys 1010 : 8 semaines (conservation alternée au réfrigérateur et dans l'appareil à 20–25°C, flacons ouverts au maximum 20 heures).

Prélèvement et préparation des échantillons*
Le prélèvement des échantillons doit être effectué au moins 6 à 8 heures après la dernière administration de digoxine.[3]
Seuls les échantillons suivants ont été testés :
Sérum recueilli sur tube standard. L'utilisation de certains tubes à gel séparateur dans les tests de surveillance d'un traitement à la digoxine peut être contre-indiquée; observer les indications données par le fabricant des tubes.
Plasma recueilli sur héparinate de lithium, de sodium, d'ammonium, EDTA tripotassique, citrate de sodium, fluorure de sodium ou oxalate de potassium.
(Critère d'acceptabilité : recouvrement 90–110% de la valeur du sérum ou pente 0,9–1,1 + coefficient de corrélation >0,95 + ordonnée à l'origine <± 2 x limite de détection analytique).
Stabilité : deux jours entre 2 et 8°C, six mois à -20°C. Ne congeler qu'une fois.[6,7]
Les échantillons qui contiennent un précipité doivent être centrifugés avant l'analyse.
Les échantillons sériques inactivés par la chaleur peuvent être utilisés.
S'assurer avant l'analyse que la température des échantillons, des calibrateurs et des contrôles est comprise entre 20 et 25°C.
En raison des risques d'évaporation, il est recommandé de doser les échantillons, les contrôles et les calibrateurs dans les deux heures qui suivent leur mise en place sur les analyseurs.

Digoxin Elecsys - Réactifs et matériel nécessaires*
Contenu du coffret
Réf. 11820796, Coffret Digoxin Elecsys pour 100 tests :
- M Microparticules tapissées de streptavidine
- R1 Anticorps anti-digoxine~$Ru(bpy)_3^{2+}$
- R2 Peptide~digoxine~biotine

Réactifs et matériel auxiliaires nécessaires
- Réf. 11820907, Digoxin CalSet Elecsys pour 4 x 1,5 ml
- Réf. 11731416, PreciControl Universal Elecsys : PreciControl Universal 1 pour 2 x 3 ml et PreciControl Universal 2 pour 2 x 3 ml
- Réf. 11732277, Diluent Universal Elecsys, 2 x 18 ml, milieu de dilution de l'échantillon ou Réf. 03183971, Diluent Universal Elecsys, 2 x 40 ml, milieu de dilution de l'échantillon
- Equipement habituel de laboratoire
- Elecsys 1010/2010 ou MODULAR ANALYTICS E170

Matériel auxiliaire pour Elecsys 1010 et Elecsys 2010 :
- Réf. 11662988, ProCell Elecsys, 6 x 380 ml, tampon système
- Réf. 11662970, CleanCell Elecsys, 6 x 380 ml, solution de lavage pour la cellule de mesure
- Réf. 11930346, SysWash Elecsys, 1 x 500 ml, additif à la solution de lavage
- Réf. 11933159, Adaptateur pour SysClean
- Réf. 11706829, Assay Cup Elecsys 1010, 12 x 32 cuvettes réactionnelles ou Réf. 11706802, Assay Cup Elecsys 2010, 60 x 60 cuvettes réactionnelles
- Réf. 11706799, Assay Tip Elecsys 2010, 30 x 120 embouts de pipette

Matériel auxiliaire pour MODULAR ANALYTICS E170:
- Réf. 12135019, ProCell M, 1 x 2 l, tampon système
- Réf. 12135027, CleanCell M, 1 x 2 l, solution de lavage pour la cellule de mesure
- Réf. 03023141, PC/CC-Cups, 50 godets pour la thermorégulation de ProCell M et de CleanCell M
- Réf. 3004899, PreClean M, 5 x 600 ml, solution de lavage avant la détection
- Réf. 03005712, ProbeWash M, 12 x 70 ml, solution de lavage pour la fin de la série et pour le rinçage en cas de changement de réactif
- Réf. 12102137, AssayCups/AssayTips Combimagazin M, 48 blocs de 84 tubes à essai/embouts de pipettes, sacs pour déchets
- Réf. 03023150, WasteLiner (sacs pour déchets)
- Réf. 03027651, SysClean Adapter M, adaptateur M pour SysClean

Pour les trois appareils:
- Réf. 11298500, SysClean Elecsys, 5 x 100 ml, solution de lavage du système

Disponible uniquement aux Etats-Unis:
- Réf. 11832182, Digoxin CalCheck Elecsys à trois niveaux de concentration

Mode opératoire*
Pour garantir le bon fonctionnement du test, se conformer au mode d'emploi de l'appareil utilisé et vérifier que les réactifs, les solutions auxiliaires et les consommables nécessaires à la réalisation du test sont disponibles en quantité suffisante.
L'analyseur effectue automatiquement l'homogénéisation des microparticules. Les informations spécifiques du test mémorisées sur l'étiquette à code barres doivent être saisies. Si, exceptionnellement, le code barres ne peut être lu par l'appareil, saisir manuellement la série des 15 chiffres inscrits sur l'étiquette.
E170/Elecsys 2010 : porter les réactifs réfrigérés à env. 20°C avant le chargement et les placer dans le plateau réactifs de l'appareil thermostaté à 20°C. Eviter la formation de mousse. L'analyseur **gère** le contrôle de la température, l'ouverture et la fermeture des flacons.
Elecsys 1010 : porter les réactifs réfrigérés à env. 20–25°C et les placer dans le plateau réactifs/échantillons de l'appareil (température ambiante 20–25°C). Eviter la formation de mousse. **Ouvrir** les flacons avant la mise en route de l'analyseur, puis les **refermer** et les replacer au réfrigérateur après la série de dosages.

Calibration*
Le test Digoxin Elecsys a été calibré par rapport à un test Digoxine du commerce (polarisation par fluorescence) utilisant dans les calibrateurs du matériel de référence de l'U.S.P. (United States Pharmacopoeia).
Le code barres du flacon réactif contient toutes les informations spécifiques de la calibration du lot, la courbe de référence y est mémorisée. Le réajustement de la courbe pour l'appareil utilisé est effectué à l'aide des 2 solutions Digoxin CalSet.
Fréquence de calibration : Effectuer une calibration par lot en utilisant un réactif frais (ayant été enregistré au maximum 24 heures par l'appareil).
Une nouvelle calibration est recommandée pour :
E170/Elecsys 2010 :
- après un mois (28 jours) pour le même lot de réactifs
- après 7 jours pour un même flacon de réactif resté sur l'appareil

Elecsys 1010 :
- à chaque nouveau coffret
- après 7 jours à une température ambiante de 20–25°C
- après 3 jours à une température ambiante de 25–32°C

Digoxin

Digoxine

Elecsys® 1010/2010/MODULAR ANALYTICS E170

Français

Elecsys 1010 et Elecsys 2010 :
- quand elle s'avère nécessaire : par ex. si les résultats des sérums de contrôle se situent en dehors des limites de confiance.

Validation de la calibration : Le logiciel de l'appareil vérifie la validité de la courbe et affiche les anomalies.

Contrôle de qualité*
Utiliser PreciControl Universal 1 et 2 Elecsys ou d'autres sérums de contrôle appropriés.
Il est recommandé de doser les sérums de contrôle 1 et 2 en simple au moins une fois toutes les 24 heures pendant une routine, pour chaque nouveau coffret et lors d'une calibration. Cette fréquence peut varier selon les exigences du laboratoire. Les résultats doivent se situer dans les limites de confiance.
Chaque laboratoire établira la procédure à suivre si les résultats sont situés en dehors des limites de confiance.

Expression des résultats*
E170, Elecsys 1010 et Elecsys 2010 calculent autmatiquement le taux de digoxine de chaque échantillon. Les résultats sont exprimés au choix en nmol/l ou en ng/ml.
Facteurs de conversion: nmol/l x 0,78= ng/ml
ng/ml x 1,28 = nmol/l

Limites d'utilisation - Interférences*[9]
La bilirubine (< 650 mg/l ou 65 mg/dl), l'hémolyse (Hb < 1,0 g/dl), la lipémie (Intralipid < 1,5 g/l ou 1500 mg/dl), la biotine (< 100 ng/ml) n'influencent pas le résultat (recouvrement par rapport à la valeur initiale : ± 0,15 ng/ml pour les concentrations en digoxine < 1,5 ng/ml ou ±10% pour des concentrations >1,5 ng/ml).
Chez les patients traités par de fortes doses de biotine (> 5 mg/jour), il est recommandé d'effectuer le prélèvement de l'échantillon au moins 8 heures après la dernière administration.[9]
Le résultat n'est pas influencé par le facteur rhumatoïde jusqu'à 1630 UI/ml.
L'influence de 69 médicaments fréquemment administrés a été recherchée *in vitro* : aucune interférence n'a été observée.
Des facteurs immuno-réactifs analogues à la digoxine (FIAD) ont été identifiés dans le sang de patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique et de femmes enceintes au troisième trimestre de la grossesse. Des études réalisées sur des tests immunologiques disponibles dans le commerce ont montré que la présence de FIAD dans un échantillon peut conduire à l'obtention de concentrations en digoxine faussement élevées.[10-12]
Le fabricant de l'anticorps fragmenté immun à la digoxine a affirmé qu'aucun immunodosage de la digoxine sérique n'est pas approprié pour les patients soumis à ce traitement.[13]
Uzara et Nabumetone peuvent donner des taux de digoxine faussement élevés.
Comme pour toutes les tests contenant des anticorps monoclonaux de souris, on peut obtenir des résultats erronés avec des sérums de patients ayant reçu des anticorps monoclonaux de souris dans un but thérapeutique ou de diagnostic.
Dans de rares cas, des titres très élevés d'anticorps anti-streptavidine et anti-ruthénium peuvent conduire à des interférences.
Ces risques sont minimisés dans le test Digoxin Elecsys.
Pour le diagnostic, les résultats du test Digoxin Elecsys doivent toujours être confrontés aux données de l'anamnèse du patient, au tableau clinique et aux résultats des autres examens.

Domaine de mesure*[9]
0,15–5,0 ng/ml (0,19-6,4 nmol/l) (défini par la limite de détection et le maximum de la courbe de référence). Les taux situés au-dessous de la limite de détection sont exprimés de la manière suivante: < 0,15 ng/ml (< 0,19 nmol/l), et les taux situés au-dessus du domaine de mesure de la manière suivante : > 5,0 ng/ml (6,4 nmol/l) ou 10 ng/ml (12,8 nmol/l) pour les échantillons dilués (1/2).

Dilution des échantillons
Les échantillons présentant une concentration > 5,0 ng/ml (6,4 nmol/l) peuvent être dilués au 1/2 à l'aide de Diluent Universal, manuellement ou automatiquement sur l'appareil. La concentration obtenue avec l'échantillon dilué doit être > 2,5 ng/ml (> 3,2 nmol/l). Les analyseurs E170, Elecsys 1010 et Elecsys 2010 gèrent la dilution et le calcul du résultat. Si la dilution est effectuée manuellement, multiplier le résultat obtenu par le facteur de dilution.

Domaine de référence
Le domaine thérapeutique normal pour la digoxine varie entre 0,9 et 2,0 ng/ml (1,2 et 2,6 nmol/l). Des concentrations supérieures à 2,0 ng/ml (2,6 nmol/l) sont généralement considérées comme toxiques.[8] Certaines valeurs toxiques et non toxiques se chevauchent.[2] Par conséquent, le diagnostic clinique devra se fonder sur les données de l'examen clinique et les résultats d'analyses. Pour la transmission des résultats situés en dehors du domaine de la normale, le laboratoire devra préciser dans son rapport le mode d'obtention des résultats.
Chaque laboratoire devra vérifier la validité de ces valeurs de référence et établir ses propres valeurs selon la population examinée.

Performances analytiques*[9]
Précision
Les résultats indiqués ci-dessous ont été obtenus avec des analyseurs Elecsys (les résultats obtenus au laboratoire peuvent différer de ceux-ci).
La précision a été déterminée à l'aide de réactifs Elecsys, de pools de sérums humains et de sérums de contrôle selon un protocole modifié (EP5-A) du N.C.C.L.S. (National Committee for Clinical Laboratory Standards). Chaque échantillon a été analysé 6 fois par jour pendant 10 jours (n = 60) ; précision intra-série sur E170 : n = 21.

Elecsys 1010/2010	**Précision intra-série**					**Précision inter-série**				
Echantillon	$\bar{x}$		s		CV	s				CV
	nmol/l	ng/ml	nmol/l	ng/ml		nmol/l	ng/ml			
Sérum humain 1	1,09	0,85	0,06	0,05	5,22	0,09	0,07			7,69
PreciControl U 1	1,72	1,34	0,06	0,05	3,57	0,09	0,07			5,24
PreciControl U 2	3,94	3,08	0,13	0,10	3,33	0,17	0,13			4,09

E170	**Précision intra-série**					**Précision inter-série**				
Echantillon	$\bar{x}$		s		CV	$\bar{x}$		s		CV
	nmol/l	ng/ml	nmol/l	ng/ml		nmol/l	ng/ml	nmol/l	ng/ml	
Sérum humain 1	0,51	0,40	0,03	0,02	4,9	0,56	0,44	0,05	0,04	8,4
Sérum humain 2	1,46	1,14	0,05	0,04	3,3	1,51	1,18	0,08	0,06	5,1
Sérum humain 3	4,70	3,67	0,15	0,12	3,2	4,88	3,81	0,18	0,14	3,8
PreciControl U 1	1,51	1,18	0,02	0,02	1,6	1,60	1,25	0,07	0,06	4,4
PreciControl U 2	3,30	2,58	0,06	0,04	1,7	3,53	2,76	0,10	0,08	3,0

Sensibilité (limite de détection analytique)
0,15 ng/ml (0,19 nmol/l)
La limite de détection correspond au taux le plus faible de digoxine mesurable qui puisse être différencié de zéro. Elle représente la concentration du standard le plus faible de la courbe de référence + 2s (calibrateur de référence, standard 1 + 2s, précision intra-série n = 21).

Spécificité analytique
L'anticorps anti-digoxine du coffret présente les réactions croisées suivantes (en %) :

Digitoxine	1,13	Furosémide	<0,01
Digoxigénine	14,28	Ouabaïne	<0,01
Mono-digitoxoside de la digoxigénine	55,31	Prednisolone	<0,01
Bis-digitoxoside de la digoxigénine	74,64	Prednisone	<0,01
Cortisol	<0,01	Progestérone	<0,01
Canrénone	<0,01	17-hydroxyprogestérone	<0,01
DHEA	0,01	Spironolactone	<0,01
16-β-DHEA	<0,01	Testostérone	<0,01

Comparaison de méthodes*[9]
Une comparaison du test Digoxin Elecsys (y) avec un test Digoxine du commerce utilisant la polarisation par fluorescence (x) sur des sérums de patients hospitalisés a permis d'établir les corrélations suivantes (ng/ml) :
Nombre d'échantillons analysés : 357

Passing/Bablok[14-16]	Régression linéaire
y = 0,06 + 1,06x	y = 0,10 + 1,03x
r = 0,985	r = 0,985
s(md68) = 0,12	Sy.x = 0,20

Les concentrations en digoxine des échantillons étaient situées entre env. 0,18 et 4,87 ng/ml (env. 0,23 et 6,23 nmol/l).

Bibliographie

1 Hoffman BF, Bigger JT Jr. In: Gilman, A.G., Goodman, L.S., Gilman, A, eds. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 6th ed. New York, NY: MacMillan; 1980:729–760.
2 Beller, GA, Smith TW, et al. Digitalis Intoxication: A Prospective Clinical Study with Serum Level Correlations. New Engl J. Med. 1971;284:989–997.
3 Jortani S, Voldew R Jr.: Digoxin and Its Related Endogenous Factors Critical Reviews. Clin Lab Sci 1997;34(3):225–274.
4 Park HM, Chen IW, et al: Clinical Evaluation of Radioimmunoassay of Digoxin. J. Nucl. Med. 1973;27:531-533.
5 Lindenbaum J, Mellow MH, et al: Variation in Biologic Availability of Digoxin from Four Preparations. New Engl. J. Med. 1971;285:1344–1347.
6 Lindenbaum J, Butler VP Jr., Murphy JE, Cresswell RM: Correlation of Digoxin-Tablet Dissolution Rate with Biological Availability. Lancet. 1973;1:1215–1217.
7 Butler VP Jr., Lindenbaum J: Serum Digitalis Measurements in the Assessment of Digitalis Resistance and Sensitivity. Am. J. Med. 1975;58:460–469.
8 Matzuk MM, Shlomchik M, Shaw LM: Therapeutic Drug Monitoring. 1991;13:215–219.
9 Documentation de Roche.
10 Keys PW, Stafford RW. Dans: Taylor WJ, Finn AL, eds. Individualizing Drug Therapy: Practical Applications of Drug Monitoring. New York, Gross, Townsend, Frank, Inc; 1981;vol 3:1-21.
11 Valdes R Jr.: Clin Chem. 1985;31:1525–1532
12 Valdiva R, Hornig Y, Gross S, Khayam-Bashi H: Digoxin-like Immunoreactive Factor Cross-reactivity in the CEDIA Digoxin R Assay on the RA-1000. Clin. Chem. 1990;36(6):1111
13 Digibind Product Information. Burroughs Wellcome Co. Research Triangle Park. NC 1990 tion. Eur. J. Clin. Pharm. 1985;27:627–632
14 Passing H, Bablok W. A New Biometrical Procedure for Testing the Equality of Measurements from Two Different Analytical Methods. J Clin Chem Clin Biochem. 1983;21:709–720.
15 Passing H, Bablok W. Comparison of Several Regression Procedures for Method Comparison Studies and Determination of Sample Sizes. J Clin Chem Clin Biochem. 1984;22:431–445.
16 Bablok W et al. A General Regression Procedure for Method Transformation. J Clin Chem Clin Biochem. 1988;26:783–790.
17 Jortani S, Voldew R Jr.: Digoxin and Its Related Endogenous Factors Critical Reviews. Clin Lab Sci. 1997;34(3):225–274.

* Pour de plus amples informations, se référer au manuel d'utilisation des analyseurs MODULAR ANALYTICS E170, Elecsys 1010 et Elecsys 2010, au dossier Informatio-produit Digoxine Elecsys, aux notices d'utilisation Digoxine, Digoxine CalSet, PreciControl Universal, Diluent Universal.

= Modifications importantes. Les modifications concernant les données contenues dans le code barres doivent être entrées manuellement.

© 2001 Roche Diagnostics

Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim

2001-07

1832204001 06 03